



特許登録証明書

優先権主張

国名 英国
出願日 1971年7月27日
出願番号 35206/71

類 (特許法第3項九号に
規定による特許出願)

昭和47年 7月26日

特許出願官 三宅幸夫 殿

1. 発明の名称

テトラアミソールおよびその環付加塩の製造方法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 11

3. 発明者

住所 英国チエシャー州マクレスフィールド、
ハーズフィールド・エステート(番地なし)

氏名 マイケル・エドワード・マックメニム

4. 特許出願人

住所 英国ロンドン市エス・ダブリュー 1, ミルバンク、
イムペリアル・ケミカル・ハウス(番地なし)

名称(961)イムペリアル・ケミカル・リミテッド

代表者 ケイ・エイ・ハーネス 47.7.26

国籍 英国

5. 代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビル206号室
氏名 (270) 汤浅泰三(外2名)

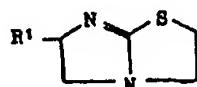
明細書

1. (発明の名称)

テトラアミソールおよびその環付加塩の製造方法

2. (特許請求の範囲)

(1) 式



I

(式中R1はフェニル、ニトロフェニル、アミノフェニルまたはトリル基を示す)の化合物、およびこの化合物の薬理学的に許容される環付加塩の製造方法において、

② 特願昭47-74247 ⑪ 特開昭48-23793

⑬ 公開昭48(1973)3.27 (全21頁)

審査請求 無

⑯ 日本国特許庁

公開特許公報

序内整理番号

6411 44

6224 44

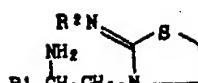
6508 44

⑮ 日本分類

16 E61

30 B61

30 C0



(式中R1は前記意味を有しかつR2は水素またはアルキル、アルケニル、アラルキルもしくはアリール基を示す)の化合物、またはこの化合物の環付加塩を環閉鎖することを含む方法。

(2) テアソリジン出発物質を水中で上昇濃度においてかつpH以下のpHにおいて反応させることを含む前記(1)項に記載の方法。

(3) R2が水素を示すこと、そしてテアソリジン出発物質を水中で亜硝酸と、好ましくは約室温において反応させること、を含む前記(1)項に記載の方法。

てにおいて加熱することを、む前記(I)項に記載の方法。

(b) テアソリジン出発物質を100-150℃において二価性中性溶媒中で加熱することを含む前記(I)項に記載の方法。

(c) 式I (式中R¹はフェニル基を示しかつR²は水素またはアルキル、アリールもしくはアラルキル基を示す)の化合物、またはこの化合物の酸付加塩を水中で上昇温度において反応させることによりこれを環閉鎖することを含む、テトラアミソールおよびとのテトラアミソールの薬学的に許容される酸付加塩の製造方法。

(d) 式I (式中R²は水素を示す)の化合物を水中で重硝酸と約室温において反応させることを含む、テトラアミソールおよびとのテトラアミソ

(e)

の酸付加塩の製造方法において、

式



(式中R¹は前記意味を有しかつYは水素または異素原子もしくは水素-スルファト基を示す)の化合物、またはとの化合物の酸付加塩を、テオ尿素または式R²NOS (式中R²は前記意味を有する)の化合物と反応させることを含む方法。

(f) 式I (式中R¹およびR²は前記(I)項に記の意味を有する)の化合物、およびとの化合物の酸付加塩の製造方法において、式II (式中R¹は前記意味を有し、かつYは水素または異素原子もしくは水素-スルファト基を示す)の化合物を、テオ尿素または式R²NCS (式中R²は前記意味

開昭48-23793 (2)
ールの薬学的に許容される酸付加塩の製造方法。

(a) 式I (式中R¹をよびR²は前記(I)項に記の意味を有する)の化合物、およびとの化合物の酸付加塩の製造方法において、

式



(式中R¹をよびR²は前記意味を有し、かつR³は水素またはアルキル、アリールもしくはアラルキル基を示す)の化合物、またはこの化合物の酸付加塩を、酸性条件下で加水分解することを含む方法。

(b) 式I (式中R¹をよびR²は前記(I)項に記の意味を有する)の化合物、およびとの化合物

式

を有する)の化合物と、水または5個より多くない異素原子のアルカノールの存在において、酸性条件下で反応させることを含む方法。

(c) 式



(式中R¹、R²およびYは前記意味を有する)の化合物、およびとの化合物の酸付加塩の製造方法において、式



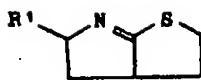
(式中R¹は前記意味を有しかつYは水素または異素原子もしくはヒドロキシ基を示す)の化合物、またはとの化合物の酸付加塩を、式R²CN (式中R²は前記意味を有する)の化合物と、酸性条件下において、-20ないし60℃において、反

応させることを含む方法。

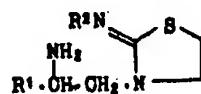
3. [発明の詳細な説明]

テトラアミソールすなわち、dI-2,3,5,6-テトラヒドロ-6-フェニル-1,1,2,2-テアゾール、およびその薬学的に許容される環付加塩、および対応する左旋性化合物、および対応するニトロフェニル、アミノフェニルおよびトリル誘導体は駆虫性能を有することが知られている。本発明は、テトラアミソールおよびその同族体、およびこれらの塩の新しい製造方法、およびこの新しい方法において用いられる新しい中間体、およびこれらの製造方法に関する。

本発明に従つて、式



(式中R¹はフェニル、ニトロフェニル、アミノフェニルまたはトリル基を示す)の化合物、およびこの化合物の薬学的に許容される環付加塩の製造方法が提供され、この方法は式



(式中R¹は前記意味を有しかつR²は水素、またはアルキル、アルケニル、アラルキルもしくはアリール基を示す)の化合物、またはこの化合物の環付加塩を環閉鎖することを含む。

R¹がニトロフェニル、アミノフェニルまたは

(1)

トリル基を示すとき、これは、たとえば、ジ-ニトロフェニル、ジ-アミノフェニルまたはジ-トリル基であつてよい。R²がアルキルまたはアルケニル基を示すとき、これは、たとえば、メチル、エチル、イソブロビル、イソブチル、イソアミル、3-ペンチルまたはアリル基であつてよい。R²がアリールまたはアルアルキル基を示すとき、これは、たとえば、10個より多くない炭素原子のもの、たとえば、フェニルまたはベンジル基であつてよい。

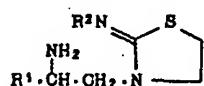
前記環閉鎖は数種の別法で実施される。一つの別法において、テアゾリジン出発物質は、上昇温度において、たとえば、80ないし15.0℃において、たとえば、沸流下で、かつ8以下のpH、好んで

(2)

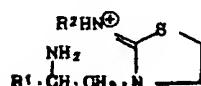
官能される。他の別法(R²が水素を示すときだけ適用される)において、テアゾリジン出発物質は亜硝酸と水中で反応させられ、そしてこの反応は約室温において好ましくは実施される。この亜硝酸は、亜硝酸塩たとえば、アルカリ金属亜硝酸塩、および酸、たとえば無機酸、たとえば、塩酸の使用により、この反応混合物中にその塩に形成される。他の別法において、テアゾリジン出発物質は200ないし300℃、かつより好ましくは250ないし260℃において、加熱される。この別法において、出発物質は単独で加熱されたり、これは、200ないし300℃において安定性である不活性試剤、たとえば、ジフェニルとジフェニルエーテルとの混合物の存在において、加熱

質は二価性中性化合物、たとえばジメチルフルムアミド中で、100ないし150℃で加熱される。

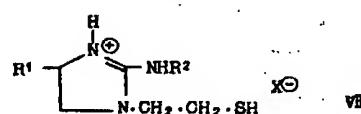
前記環開鎖工程は、次の機構により進行すると考えられる（亜硝酸を含む別法以外）：



またはこの化合物の環付加塩



（“モノ塩”）



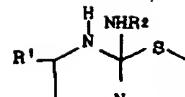
（式中 R^1 および R^2 は前記意味を有しあつ X^- はアниオンを示す）の化合物を提供する。

式 VII の特別の化合物は、たとえば、2-アミノ-3-(2-メルカブトエチル)-5-フェニルイミダゾールハイドロクロライドである。

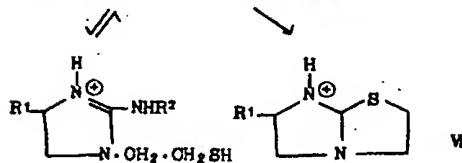
式 VII (式中 R^1 、 R^2 および X^- は前記意味を有する) の化合物は、式 II (式中 R^1 および R^2 は前記意味を有する) の環付加塩の水溶液を pH 7 に調整しそして常法でこの生成物を単離することにより得られる。

本発明の別の特色に従つて、式 II (式中 R^1 および R^2 は前記意味を有する) の化合物、および

特開昭48-23793 (4)



またはこの化合物のプロトン化物



V

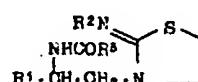
テトラアミゾールまたは
同属体 (プロトン化形)

式 IV の化合物は、単離されない一時的中間体である。式 V の化合物は、これらが容易に酸化されるから比較的不安定であるが、それにも拘らず、これらを単離することが可能である。したがつて、本発明の別の特色に従つて、本発明者らは、式

この化合物の環付加塩が提供される。

式 II の好ましい化合物は、2-イミノ-3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-テアゾリジンハイドロクロライド、2-アリルイミノ-3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-テアゾリジンハイドロクロライドおよび2-メチルイミノ-3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-テアゾリジンハイドロクロライドである。

本発明の別の特色に従つて、式 II (式中 R^1 および R^2 は前記意味を有する) の化合物、およびこの化合物の環付加塩の製造方法が提供され、この方法は式



VI

03

04

(式中 R^1 および R^2 は前記意味を有し、かつ R^5 は水素またはアルキル、アリールもしくはアラルキル基を示す)の化合物、またはこの化合物の酸付加塩を、酸付条件下で、加水分解することを含む。

R^5 がアルキル基を示すとき、これは、たとえば、5個より多くない炭素原子のアルキル基、たとえば、メチル基であつてよい。 R^5 がアリールまたはアラルキル基を示すとき、これは、たとえば、10個より多くない炭素原子のアリールまたはアラルキル基、たとえばフェニルまたはベンジル基であつてよい。適当な加水分解剤は強酸、たとえば塗酸、臭化水素酸または強酸の水溶液(好ましくは0以下)以下のヘメット酸性度を有する)である。この加水分解は約80~120°Cにおいて。

45

示す。

本発明の別の特色に従つて、式Ⅷ(式中 R^1 および R^2 は前記意味を有する)の化合物、およびこの化合物の酸付加塩の製造方法が提供され、この方法は式



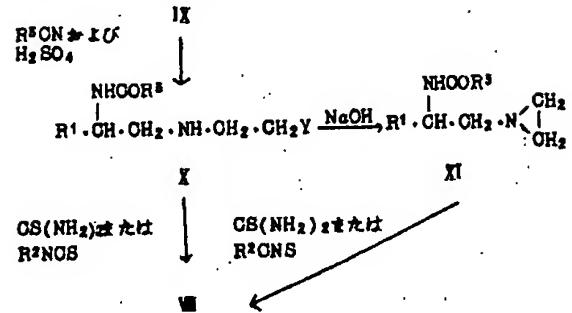
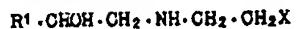
(式中 R^1 および Y は前記意味を有する)の化合物、またはこの化合物の酸付加塩を、チオ尿素または式 R^2NCS (式中 R^2 は前記意味を有する)の化合物と反応させることを含む。

この方法は水の存在において便利に実施され、また場合により、5個より多くない炭素原子のアルカノール、たとえばエタノールもまた存在してよい。強含有反応体がチオ尿素である場合には、

特開昭48-23793 (5)

たとえば還流下で、便利に実施される。

式VII の出発物質は次に示すように、かつ各実施例において詳細に述べるようIC、得られる:



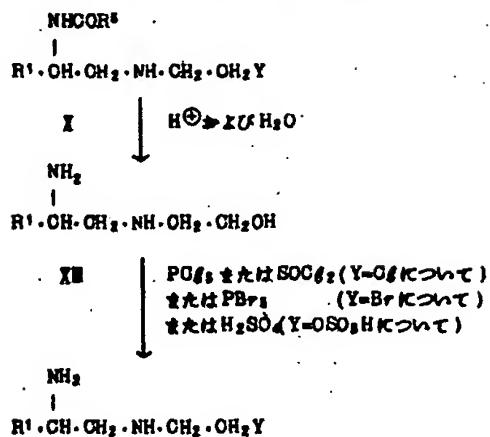
これらの式において、 R^1 、 R^2 および R^5 は前記意味を有し、 X は水素または異素原子もしくはヒドロキシ基を示し、かつ Y は塗素または異素原子もしくは水素-スルファイト基(-OSO₃H)を

46

この方法は、80ないし120°Cにおいて、たとえば還流下で、かつ無機または有機酸、たとえば硫酸、塗酸またはp-トルエンスルホン酸の適当量の、この反応混合物中の存在により提供される0ないし5のpHにおいて、実施される。強含有反応体が R^2NOS である場合には、この反応は塗基性ないし弱酸性条件下、すなわちpH 6ないし11°Cにおいて、実施される。 R^2 が水素を示す場合(すなわち、 R^2NCS がチオシアノ酸である)には、0ないし5のpHにおいて、対応する塩、すなわち、チオシアネート、たとえばアンモニウムチオシアネートまたはアルカリ金属チオシアネート、たとえばナトリウムまたはカリウムチオシアネートが用いられる。

式VII の出発物質は次に示すように、かつ各実

実例において詳細に述べ ように、得られる：-



III

本発明の別の特徴に従つて、式XII (式中 R¹、 R² および Y は前記意味を有する) の化合物、 およびこの化合物の酸付加塩が提供される。

式XIIの特別の化合物として、たとえば、 N-(2

実験

69

が水素を示す場合には、対応する塩、たとえばシアン化アンモニウムまたはアルカリ金属シアン化物たとえば、シアン化ナトリウムまたはカリウムが用いられる。

本発明を次の実験例により例示するが限定しない。

実験例 1

銀鏡 (98% v/v; 80 ml) を、5℃以下で攪拌しながら、アセトニトリル (12.5 ml) に添加した。この溶液を-10℃に冷却し、そして温度を0℃以下に維持しながら、 N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエーテル)エタノールアミン (18.1 g) を15分間にわたって少しづつ添加した。この反応混合物を1時間0℃においてついで2時間25℃において、攪拌した。この混合物

図昭48-23793
 -アセチルアミノ-2-フェニルエーテル-エタノールアミン-O-サルフェート、および同様体2-フェニルアセチルアミノ-および2-ベンゾイルアミノ-醇酸体、およびN-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエーテル)-2-クロロエチルアミンが認められる。

本発明の別の特徴に従つて、式XII (式中 R¹、 R² および Y は前記意味を有する) の化合物、 およびこの化合物の酸付加塩の製造方法が提供され、この方法は式XII (式中 R¹ および X は前記意味を有する) の化合物、またはこの化合物の酸付加塩を、式 R²ON (式中 R² は前記意味を有する) の化合物と、銀鏡の存在において、-20℃ないし60℃において、かつ好ましくは-10℃ないし25℃において、反応させることを含む。 R²

II

を次に冰 (200 g) 上に注ぎそして水を添加して銀鏡を10℃以下に維持しながら、得られた混合物を18N水酸化ナトリウムでpH 5に調整した。この溶液を50℃/15 mlで蒸発乾固した。残渣をエタノール (500 ml) で抽出し、そして抽出物をろ過しつつこのろ液を真空中で50℃において蒸発乾固した。残渣を沸騰エタノール (100 ml) 中に溶解し、そしてこの溶液を室温に冷却させた。得られた結晶をろ別し、エタノール (20 ml) で1回洗浄し、そして70℃で乾燥して N-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエーテル)エタノールアミン-O-サルフェート (融点210-212℃) を提供した。

実験例 2

3-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエチ

ル) - 2-イミノテアゾリジン(2%)を5N塩酸(15ml)中に溶解し、そしてこの溶液を6時間加熱した。この溶液を60°C/15mlで蒸発して結晶性固体を提供し、これをエタノール(20ml)中に溶解しそしてこの溶液を5分間加熱した。この溶液を室温に冷却し、得られた混合物をろ過し、そして結晶性残液をエタノール(20ml)で洗浄しそして50°Cにおいて乾燥して3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-イミノテアゾリジンジハイドロクロライド(融点202-205°C)を提供した。

出発物質として用いたテアゾリジン誘導体を次のように做了つた：

水(10ml)中のN-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエチル)エタノールアミン-0-サ

テ18N水酸化ナトリウムでアルカリ性(pH11)にし、二塩化メチレン(2×20ml)で抽出し、そして混合抽出物を真空中で30°Cにおいて蒸発乾燥した。残液をベンゼン(5ml)中に溶解し、そして生成物をエーテル(5ml)の添加により沈殿させた。沈殿物をろ別し、エーテル(5ml)で洗浄し、そして空気中で室温で乾燥させて3-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエチル)-2-イミノテアゾリジン(融点136-138°C)を提供した。

実験例 3

3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-イミノテアゾリジンジハイドロクロライド(1%)を水(10ml)中に溶解しそしてこの溶液を

16時間煮沸加熱した。この溶液を2N水酸化ナ

トリウム(502ml)の溶液を、70°Cの水(10ml)中の水酸化ナトリウム(1.2%)の溶液に添加した。この溶液を50分間煮沸加熱しついで冷却しそして二塩化メチレン(2×20ml)で抽出した。混合抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥しそして真空中で30°Cにおいて蒸発して白色固体を提供した。これを酢酸エチルから結晶化させてN-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエチル)アリジン(融点114-116°C)を提供した。

このアリジン誘導体(0.51g)を、20°Cの水(5ml)中のオオ原素(0.228g)と硫酸(98ml/W: 0.14ml)との複合溶液に添加した。この溶液を10分間室温で放置しついで4時間蒸気浴上で加熱した。この溶液を冷却し

44

トリウムでpH 1.1まで次に塩基性化し、二塩化メチレン(2×20ml)で抽出し、この混合抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥しそして真空中で30°Cにおいて蒸発乾燥した。残液をベンゼン(20ml)中にできるだけ多く溶解し、この混合物をろ過し、そしてイソプロパノール中の塩化水素の飽和溶液を、ろ液がpH 2-3になるまで、このろ液に添加した。得られた白色沈殿物をろ別し、ベンゼン(5ml)とエーテル(5ml)とで連続的に洗浄しそして室温において空気中で乾燥してナトラアミソールハイドロクロライド(融点255-258°C)を提供した。エタノールからの結晶化後、試料は融点258-260°Cを有した。

実験例 4

硫酸(9.8%W/W; 60g)を、5℃以下の温度で、搅拌シアン化ベンジル(59g)に添加した。この溶液を-10℃に冷却し、そしてN-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-エタノールアミン(18.1g)を15分間にわたって少しづつ添加し、温度を0℃以下に維持した。この反応混合物を1時間0℃で、ついで2時間25℃で搅拌した。この混合物を水(200ml)と酢酸エチル(200ml)との搅拌混合物上に注いだ。得られた白色沈殿物をろ別し、酢酸エチル(200ml)と水(200ml)とで連続的に洗浄し、ついで水から結晶化させてN-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエチル)-エタノールアミン-0-サルフエート(融点236-239℃)を得た。

回

アソリジンジハイドロクロライド(融点39.5-19.8℃)を提供した。

同一生成物を、すぐ前に述べた方法により、3-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエチル)-2-メチルイミノテアソリジンを加水分解することにより得た。

出発物質として用いたテアソリジン誘導体を次のように造つた:-

N-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエチル)-エタノールアミン-0-サルフエート(7.56g)を水(20ml)中に懸濁させ、そして2N水酸化ナトリウムを滴加してpH 9にした。エタノール(10ml)中のメチルイソシアネート(2ml)の溶液を次にこの搅拌溶液に滴下し、そして搅拌を室温で2時間続けた。この溶液を

特開昭48-23793 (8)
類似の方法で、シアン化ベンジルの代りにシアン化フェニルの当量を用いて、N-(2-フェニルアミノ-2-フェニルエチル)-エタノールアミン-0-サルフエート(融点236-239℃)を得た。

実験例 5

2-メチルイミノ-3-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエチル)-テアソリジン(5.53g)を5N硫酸(15ml)中に溶解し、そしてこの溶液を9時間連続加熱した。この溶液を真空中で60℃において蒸発乾固し、そして結晶性残渣をエタノールから結晶化させ、エタノール(5ml)とアセトン(10ml)とで連続的に洗浄し、そして80℃で乾燥して、3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-メチルイミノテ

回

1.8N水酸化ナトリウムでpH 1.2に調整し、二塩化メテレン(2×25ml)で抽出し、混合抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして30℃/15mlで蒸発乾固した。固体残渣を室温で空气中で乾燥して2-メチルイミノ-3-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエチル)-テアソリジンを提供した。ベンゼンと石油エーテル(沸点60-80℃)との混合物から再結晶化させた試料は融点144-145℃を有した。

類似方法で、上記フェニルアセチルアミノ同様体の代りにN-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエチル)-エタノールアミン-0-サルフエートの当量を用いて、3-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエチル)-2-メチルイミノテアソリジンを得た。試料をベンゼンと石油エーテル(沸

点 80-100°C) との混合物から結晶化させ、ついでこれは融点 130-135°C を有した。

実験例 6

3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-メチルイミノテアゾリジンジハイドロクロライド (1.54g) を水 (10mL) 中に溶解し、この溶液を 2 時間還流加熱し、2N 水酸化ナトリウムの初期溶被によりこの溶液の pH を 4±1 に維持した。この溶液を次に 2N 水酸化ナトリウムで pH 9.1 に調整し、二塩化メチレン (2 × 20 mL) で抽出し、そして混合抽出物を乾燥し (NaSO_4) そして 80°C / 15mL において蒸発乾固した。残液をベンゼン (20mL) 中にできるだけ多く溶解し、この混合物をろ過し、そしてろ液を、イソプロパノール中の塩化水素の飽和溶液の

添加により pH 2-3 に調整した。得られた白色沈殿物をろ別し、クロロフォルム (10mL) で洗浄し、そして室温において空気中で乾燥してテトラアミソールハイドロクロライド (融点 255-258°C) を提供した。

実験例 7

3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-イミノテアゾリジンジハイドロクロライド (0.75g) を水 (4.0mL) 中に溶解し、そして重碳酸ナトリウム (0.40g) を添加した。この溶液を、重碳酸ナトリウムが溶解するまで搅拌し、そして次に 5N 硝酸 (0.20mL) を添加した。得られた溶液の試料 (約 548) をメルクシリカゲル G F 254 から洗つた薄層クロマトグラフ板に液に適用した。この板を、トルエン (50 容量部)、

アセトン (50 容量部)、および水酸化アンモニウム (比重 0.880; 1.5 容量部) から造つた溶媒で溶離した。クロロ白金酸の 0.5% w/V 水溶液とロウ化カリウムの 6% w/V 水溶液との等量の混合物でこの板の上に噴霧する際得た特徴着色と RF 値とを用いて、完全な試料との比較によりこの反応生成物を確認した。この反応生成物はかくして 1:1:2 の大体の比率における、テトラアミソール、2-イミノ-3-ステリルテアゾリジンおよび 2-イミノ-3-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)テアゾリジンであることが示された。

実験例 8

2-メチルイミノ-3-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエチル)-テアゾリジン

(1.60g) を、水 (7.5mL) と水性臭化水素酸 (4.8% w/w; 7.5mL) との混合物中に懸濁させ、そして 10 時間還流加熱した。得られた溶液を 1.5mL で蒸発乾固しそして粗製生成物をイソプロパノールから結晶化させて 3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-メチルイミノテアゾリジンジハイドロプロマイド (融点 236-238°C) を提供した。

実験例 9

3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-メチルイミノテアゾリジンジハイドロプロマイド (0.50g) を水 (5mL) 中に溶解しそしてこの溶液を 1.8 時間還流加熱した。この溶液を 1.5mL で蒸発乾固した。イソプロパノール (20mL) をこの残液に加し、この混合物を 5 分間煮沸加

熱しついで試験に持却させた。得られた混合物をろ過しそして固体残渣をアセトン(5ml)で洗浄しそして50℃において乾燥してテトラアミノ-2-エチルヘイドロクロライド(融点、238-242℃)(分解)を提供した。

実施例 10

2-エチルイミノ-3-(2-エニルアセチルアミノ-2-エニルエチル)-テアゾリジン(10.2g)と5N塩酸(40ml)とを10時間温流加熱し、そして得られた溶液を15mlで蒸発乾固した。残液をイソプロパノール(50ml)から結晶化させた。2-エチルイミノ-3-(2-エチルアミノ-2-エニルエチル)テアゾリジンジヘイドロクロライド(融点 188-191℃)を提供した。

■

3-(2-エニルアセチルアミノ-2-エニルエチル)エタノールアミノ-2-チルフェート(18.9g)を2N水酸化ナトリウム(25ml)と水(25ml)との中に溶解した。エタノール(25ml)とエチルイソシアート(4.35g)とを添加した。この溶液のpHを、2N水酸化ナトリウム(合計250ml)の添加により、9±0.5に次に維持した。水(25ml)を次に添加し、そしてこの混合物をろ過した。固体残渣を水(50ml)と石油エーテル(沸点60-80℃:50ml)とで連続的に洗浄し、そして50℃において乾燥して2-エチルイミノ-3-(2-エニルアセチルアミノ-2-エニルエチル)テアゾリジンを提供した。石油エーテル(沸点100-120℃)から結晶化させた試料は融点142

特開昭48-23793 (10)

このジヘイドロクロライド(10g)を水(2ml)中に溶解しそして水性アンモニア溶液(比重0.880)でpH 10まで酸基化した。沈殿した油を塩化メチレン(20ml)で抽出した。この抽出物を乾燥し(MgSO₄) そして15mlで蒸発乾固して無色の油として2-エチルイミノ-3-(2-アミノ-2-エニルエチル)テアゾリジンを提供した。この油の赤外線スペクトルは、
3360; 3280; 2980; 2860;
1630; 1440; 1350; 1290;
1240; 1190; 765 および 710 cm⁻¹における強い吸収を有した。

出発物質として用いた2-エチルイミノ-3-(2-エニルアセチルアミノ-2-エニルエチル)-テアゾリジンを次のように造つた:-

■

-144℃を有した。

実施例 11

3-(2-アミノ-2-エニルエチル)-2-エチルイミノテアゾリジンジヘイドロクロライド(0.50g)をエタノール(5ml)と水(5ml)との混合物中に溶解し、そしてこの溶液を44時間温流加熱した。この溶液を次に15mlにおいて蒸発乾固し、そして残液をイソプロパノール(5ml)から結晶化させた。得られたテトラアミノ-2-エチルヘイドロクロライドをろ別し、イソプロパノール(2ml)とエーテル(10ml)とで連続的に洗浄し、そして50℃において乾燥し、そしてこれは次に融点256-258℃を有した。

実施例 12

3-(2-エニルアセチルアミノ-2-エニル

・エルエチル) - 2 - イソプロピルイミノ - テアゾリジン (7.0 g) を 5 N 水酸 (30 ml) 中に溶解し、そしてこの溶液を 10 時間煮沸加熱した。この溶液を 15 ml で蒸発乾固し、そして残渣をエタノール (20 ml) から結晶化させ、エタノール (5 ml) で洗浄しそして 50 °C において乾燥して 3 - (2 - アミノ - 2 - フエニルエチル) - 2 - イソプロピルイミノテアゾリジンハイドロクロライド (融点 206 - 211 °C; 分解) を提供した。

出发物質として用いたテアゾリジン誘導体を、実施例 1.0 におけるエチル同系体について述べた方法と同一方法によりイソプロピルイソシアネートを用いて造つた。石油エーテル (沸点 100 - 120 °C) からの再結晶化後、それは融点 112

開昭48-23793 (1)

- 114 °C を有した。

実施例 1.3

3 - (2 - アミノ - 2 - フエニルエチル) - 2 - イソプロピルイミノ - テアゾリジン (0.5 g) を小さい管の中に入れ、そしてこの管を 245 °C の油浴中に沈めそしてこの温度で 5 時間維持した。試料を次に除去し、直ちに冷却し、沸騰イソプロパノール (5 ml) で洗浄しそして冷却した。この混合物をろ過し、そして固体残渣をイソプロパンール (1 ml) とアセトン (2 ml) とで連続的に洗浄してテトラアミソールハイドロクロライド (融点 255 - 258 °C) を提供した。

実施例 1.4

2 - イソブチリイミノ - 3 - (2 - フエニルアセテルアミノ - 2 - フエニルエチル) - テアゾリ

ジン (7.6 g) を 5 N 水酸 (30 ml) 中に溶解し、そしてこの溶液を 9 時間煮沸加熱した。この溶液を次に 40 °C に冷却し、そしてクロロフォルム (30 ml) で洗浄した。この水溶液を 15 ml で蒸発乾固した。残渣をイソプロパノール (15 ml) から結晶化させ、ついでイソプロパノール (5 ml) で洗浄し、そして 50 °C において乾燥した。かくして 2 - イソブチリイミノ - 3 - (2 - アミノ - 2 - フエニルエチル) - テアゾリジンハイドロクロライド (融点 188 - 190 °C) を得た。

出发物質として用いたテアゾリジン誘導体を、エチル同系体 (実施例 1.0 参照) と同一方法で造つた。石油エーテル (沸点 100 - 120 °C) からの結晶化後、それは融点 153 - 154 °C を有した。

実施例 1.5

2 - イソブチリイミノ - 3 - (2 - アミノ - 2 - フエニルエチル) テアゾリジンジハイドロクロライド (0.5 g) をジメチルフオルムアミド (2 ml) 中に溶解しそしてこの溶液を 4 時間 120 °C で加熱した。この反応混合物を次に冷却させ、得られた混合物をろ過しそして結晶性固体残渣をイソブロパノール (2 ml) とエーテル (5 ml) とで連続的に洗浄し、そして 50 °C において乾燥して テトラアミソールハイドロクロライド (融点 257 - 259 °C) を提供した。

実施例 1.6

2 - イソアキルイミノ - 3 - (2 - フエニルアセテルアミノ - 2 - フエニルエチル) - テアゾリジン (2.2 g) を 2 N 水酸 (10 ml) 中に溶解し、

そしてこの溶液を10時間還流加熱した。この溶液を15mlにおいて、蒸発乾固し、残渣をイソブロパノール(10ml)から結晶化させ、イソブロパノール(2ml)で洗浄し、そして50℃において乾燥した。かくして、2-(イソアミルイミノ)-3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)テアゾリジンハイドロクロライド(融点192-198℃; 分解)を得た。

出发物質として用いたテアゾリジン誘導体をエチル同属体(実施例13参照)と同一方法で造つた。石油エーテル(沸点100-120℃)から結晶化後、これは融点135-137℃を有した。

実施例 17

2-(イソアミルイミノ)-3-(2-アミノ-2

60
大。残渣をイソブロパノール(10ml)から結晶化させ、イソブロパノール(2ml)とエーテル(5ml)とで連続的に洗浄しそして50℃において乾燥した。かくして、2-(3-ベンチルイミノ)-3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)テアゾリジンハイドロクロライド(融点197-201℃; 分解)を得た。

このハイドロクロライド(0.5g)を水(5ml)中に溶解し、そして水性アンモニア溶液(比重0.880)をpH 9まで添加した。沈殿した油を塩化メタレン(20ml)で抽出し、そして抽出物を乾燥し(MgSO₄) そして15mlで蒸発乾固して無色の油として2-(3-ベンチルイミノ)-3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)テアゾリジンを提供した。この油の赤外線スペクトルは、

特開昭48-23793 (12)
-フェニルエチル)テアゾリジンハイドロクロライド(0.20g)を水(5ml)中に溶解しそしてこの溶液を24時間還流加熱した。15mlにおける蒸発乾固後、残渣をイソブロパノール(2ml)から結晶化させ、この生成物をイソブロパノール(1ml)とエーテル(5ml)とで連続的に洗浄しそして50℃において乾燥してテトラアミゾールハイドロクロライド(融点256-259℃)を提供した。

実施例 18

2-(3-ベンチルイミノ)-3-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエチル)テアゾリジンハイドロクロライド(2.5g)を5N塩酸(10ml)中に溶解しそしてこの溶液を10時間還流加熱しついで18mlにおいて蒸発乾固し

2898; 3000; 2960; 2900;
1640; 1458; 1295; 1245および
710cm⁻¹にかかる強い吸収を示した。

出发物質として用いた2-(3-ベンチルイミノ)-3-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエチル)テアゾリジンハイドロクロライドを次のように造つた:-

N-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエチル)エタノールアミン-0-サルフェート(643g)をN水酸化ナトリウム(17ml)中に溶解しそしてエタノール(15ml)中の3-ベンチルイソシアネート(2.2g)の溶液を添加した。別のN水酸化ナトリウム(17ml)を次に添加し、そしてこの溶液を25℃において18時間攪拌しついで2時間還流加熱した。室温に冷却

した後、この反応混合物を塩化メテレン(50ml)で抽出しそしてこの有機抽出物を15mlにおいて蒸発乾固した。残渣をアセトニトリル(15ml)中に溶解し、そしてpHが2ないし3に落ちるまで、塩化水素ガスをこの溶液を通じて通した。この生成物を次にエーテル(15ml)の添加により溶液から沈殿させ、そしてろ別し、エーテル(20ml)で洗浄し、そして50℃において乾燥した。酢酸エチルから結晶化させた試料は融点145-148℃を有した。

実験例 19

2-(3-ベンチルイミノ)-3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-テアゾリジン(0.4g)を、70%W/W過塩素酸をpH 4まで添加するととにより、水(5ml)中に溶解した。この

溶液を次に100時間還流加熱し、直後に冷却し、18N水酸化ナトリウムでpH 12まで塩基化し、塩化メテレン(20ml)で抽出し、そしてこの抽出物を15mlで蒸発乾固した。残渣をイソブロパノール(5ml)中に溶解しそしてこの溶液を塩化水素ガスでpH 2まで酸性化した。この混合物をろ過し、そして固体残渣をイソブロパノール(2ml)とエーテル(5ml)とで連続的に洗浄しそして50℃において乾燥してテトラアミソールハイドロクロライド(融点257-259℃)を提供した。

実験例 20

2-アリルイミノ-3-(2-フェニルアセチルアミノ-2-フェニルエチル)-テアゾリジン(10g)を5N塩酸(40ml)中に溶解し、そ

してこの溶液を9時間還流加熱した。この溶液を40℃に冷却しそしてクロロフォルム(50ml)で洗浄した。水性相を15mlにおいて蒸発乾固して2-アリルイミノ-3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)テアゾリジンジハイドロクロライドを提供した。イソブロパノールとテトラヒドロフランとの1:1V/V混合物から結晶化させた試料は融点168-175℃(分解)を有した。

出発物質として用いたテアゾリジン誘導体をエチル同系体(実験例10参照)と同一方法で造つた。トルエンと石油エーテル(沸点100-120℃)との1:1V/V混合物から結晶化させた試料は融点138-140℃を有した。

実験例 21

2-アリルイミノ-3-(2-アミノ-2-フ

ニルエチル)テアゾリジンジハイドロクロライド(0.5g)を水(5ml)中に溶解し、そしてこの溶液を50時間還流加熱した。この溶液を15mlにおいて蒸発乾固し、そして残渣をイソブロパノール(5ml)から結晶化させそしてイソブロパノール(1ml)とエーテル(5ml)とで連続的に洗浄してテトラアミソールハイドロクロライド(融点256-259℃)を提供した。

実験例 22

2-エチルイミノ-3-(2-アミノ-2-フェニル)テアゾリジン(0.65g)を、p-トルエンスルホン酸1水和物のpH 4までの添加により、水(10ml)中に溶解した。得られた溶液を24時間還流加熱しついで15mlにおいて蒸発乾固した。残渣をイソブロパノール(5ml)から結

晶化させ、そしてとの結晶をイソプロパノール(240)とエーテル(540)とで連続的に洗浄し、そして50℃において乾燥してテトラアミソール ρ -トルエンスルホネート(融点159-160℃)を提供した。

実験例 23

硫酸(68ml)を、アセトニトリル(29ml)に、微しく搅拌しつつ冷却しながら滴下し、濃度を15%以下に維持した。すべての酸を添加したとき、N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)エタノールアミン(45.25g)をこの混合物に少しづつ添加し、濃度を20%以下に維持しつつ連続的に搅拌した。この反応混合物を4時間20-25℃において搅拌し、ついで水(450ml)とトルエン(50ml)との混合物中に投入し

開明48-23793 (10)た。トルエンとアセトニトリルと水との共・混合物を、蒸気温度が100℃に達するまで、この溶液から貯出させた。蒸留を止めそしてこの溶液を5時間還流加熱した。60℃以下に冷却されたこの溶液上に酸素を次に通し、この間に18N水酸化ナトリウムをpH 1.2まで添加した。濃度を次に3.5%に調整しそして塩化メチレン(150ml)を振加した。有機相を分離させそして水溶液の濃度を酸素等圧気中で3.5%に維持しながら、この水溶液を塩化メチレンの3つの別の5.0ml部分で抽出した。混合塩化メチレン抽出物を、乾燥しつつ合計15.0mlの塩化メチレンが留出するまで、次に共沸蒸留した。かくして得られたN-(2-アミノ-2-フェニルエチル)エタノールアミンの溶液を次に塩化水素ガスで半分中和し、そして

回

25-30℃において、塩化テオニル(2.0g)と塩化メチレン(5.0ml)との混合混合物に50分間にわたって添加した。この反応混合物を16時間20-25℃において搅拌しついでそれはN-(2-アミノ-2-フェニルエチル)2-クロロエチルアミンからなっていた。水(300ml)中のテオニン(15.2g)の溶液を添加した。塩化メチレンを分離させそして捨て、そしてこの溶液を17時間室温下で還流加熱した。テトラアミソールへの中間体2-イミノ-3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)テアソリジンの重合を完成するため、この溶液のpHを、18N水酸化ナトリウムの添加により3.5ないし4.0に次に調整し、そしてこの溶液を室温下でさらに5時間還流加熱した。この溶液のpHを18N水酸化ナト

回

リウムの添加により次に1.1ないし1.2に調整し、そしてこの溶液をトルエン(100ml、ついで50ml)で抽出した。混合抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、活性炭素(2.5g)を振加し、この混合物をろ過し、そして固体残渣をトルエン(25ml)で洗浄した。混合したろ液と洗浄液とにイソプロパノール(3.5ml)を振加し、そして塩化水素を、この溶液を通じて2H 2ないし3まで通した。この混合物を室温に冷却させ、そして得られた混合物をろ過した。固体残渣をイソプロパノール(2.5ml)で洗浄しそして5.0mlにおいて乾燥してテトラアミソールハイドロクロライドを提供した。エタノールから結晶化させた試料は融点258-260℃を有した。

実験例 24

N-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-クロロエチルアミンジハイドロクロライド

(2.715g)を水(15ml)中に溶解し、そしてカリウムチオシアネット(0.97g)を添加した。この溶液を次に16時間60℃において加熱し、ついで室温に冷却し、1N水酸化ナトリウムでpH 11まで塩基性化し、そして塩化メチレン(2×20ml)で抽出した。混合抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、そしてイソプロパノール中の塩化水素の3N溶液をpH 2までこのろ液に添加した。結晶化が完了するまで、この溶液を放置した。結晶をろ別し、イソプロパノール(5ml)とアセトン(10ml)とで連続的に洗浄し、そして50℃において乾燥して粗製ナトラアミンヘイドロクロライドを提供した。エタノール

四

で得られた混合物をろ過した。結晶性溶液を二塩化エチレン(50ml)とアセトン(50ml)とで連続的に洗浄し、そして70℃において乾燥してN-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-クロロエチルアミンジハイドロクロライドを提供した。1:1V/Vメタノール-エタノールから結晶化させた試料は融点194-196℃を有した(密閉管)。

実験例 25

N-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-クロロエチルアミンジハイドロクロライド(5.4g)を水(10ml)とエタノール(20ml)中に溶解し、そしてエタノール(10ml)中のフェニルチオシアネット(2.7g)の溶液を添加した。この溶液のpHを2N水酸化ナトリウムの

から結晶化させた試料は融点258-260℃を示した。

出発物質として用いたアミノ誘導体を次のように造つた: -

粗製N-(2-アミノ-2-フェニルエチル)エタノールアミン(実験例25において述べた方法により造りそして15mlにおける塩化メチレン抽出物の蒸発乾固により単離し、そしてこの化合物88.7%を含有する)を二塩化エチレン(450ml)中に溶解した。この溶液を微しく攪拌しながら、塩化水素ガスで飽和し、そして塩化チオニア(5ml 6ml)を、半時間にわたつて50℃において滴下した。この酸度を次に2時間70℃に上げ、そしてイソプロパノール(60ml)を次に滴下した。この反応混合物を25℃に冷却し、そし

四

加により5.5に調整し、そしてこの液に4時間攪拌した。この溶液を酸性液でpH 1まで酸性化し、そして15mlで蒸発乾固した。残液を遠沈下でエタノールで抽出し、そして得られた混合物をろ過してろ液を15mlにおいて蒸発乾固した。残液をイソプロパノール(5ml)中に溶解し、そしてこの溶液をテトラヒドロフラン(500ml)で稀釈しそして5日間放置した。分離した結晶をろ別し、エーテル(10ml)で洗浄し、そして室温で乾燥して2-フェニルイミノ-3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)チアゾリジンジハイドロクロライド(融点183-186℃)を提供した。

実験例 26

2-フェニルイミノ-3-(2-アミノ-2-

(フェニルエチル)テアゾリジンジハイドロクロラ
イド(0.5g)を水(5ml)中に溶かし、そして
この溶液を48時間還流加熱した。この反応混合
物を25℃に冷却し、2N水酸化ナトリウムで
pH 1.1まで塩基性化し、そして二塩化メチレン
(5ml)で抽出した。有機油出物を15mlで蒸発
乾燥し、残渣をイソプロパノール(5ml)中に溶
解し、そしてイソプロパノール中の3N塩化水素
溶液をpH2まで添加した。沈殿した生成物をろ別
し、アセテイン(5ml)で洗浄し、そして50℃に
おいて乾燥してテトラミゾールハイドロクロラ
イド(融点257-259℃)を提供した。

実施例 27

N-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-
-プロモエチルアミング-p-トルエンスルホネート

調合

化合物37.0g(を含有する)を二塩化エチレン
(200ml)中に溶解し、そして4.8%N/4%水
性臭化水素酸(25.5ml)を添加した。この溶液
をこれが無水になるまで、78℃で共沸蒸留し、
そして残渣を40℃において二塩化エチレン
(50ml)と三臭化リン(28.6ml)との混合物
に1時間にわたって滴下した。この反応混合物を
次に25℃において16時間攪拌した。イソプロ
パノール(400ml)を添加し、そしてこの溶液
から不溶性ゴムを除去した。p-トルエンスルホ
ン酸(7.60g)を次にこの溶液に添加し、そして、
2時間攪拌した後、生成物[N-(2-アミ
ノ-2-フェニル)-2-プロモエチルアミング
-p-トルエンスルホネート]をろ別し、イソブ
ロパノール(50ml)とエーテル(100ml)と

特昭昭48-23793 (16)
ート(5.87g)、ナオ尿素(1.14g)、p-
トルエンスルホン酸(0.57g)および水(15
ml)を18時間共に還流加熱した。2N水酸化ナ
トリウム1.85mlを次に添加しそしてこの溶液を
さらに6時間加熱した。2N水酸化ナトリウムを
次にpH 1.2まで添加し、そして結晶化が完了す
るまでこの混合物を放置した。結晶をろ別し、水
(20ml)で洗浄し、そして室温で乾燥してテト
ラミゾールを提供した。シクロヘキサンから結
晶化させた試料は融点92-93℃を有した。

出発物質を次のように造つた: -

N-(2-アミノ-2-フェニルエチル)
エタノールアミン(実施例23において述べた方
法により造りそして15mlにおける乾燥塩化メ
チレン抽出物の蒸発乾固により単離し; そしてこの

調合

で通常的洗浄し、そして室温で乾燥し、ついで
これは融点190-192℃を有した。

実施例 28

2-イミノ-3-(2-ベンゾイルアミノ-2
-フェニルエチル)テアゾリジンハイドロクロラ
イド(1.0g)を2N硫酸(50ml)中に溶解さ
せ、そしてこの混合物を6日間還流加熱した。こ
の混合物を次に室温に冷却し、18N水酸化ナ
トリウムでpH 1.2まで塩基性化し、トルエン
(25ml)で抽出し、そしてこのトルエン抽出物
をイソプロパノール中の塩化水素の3N溶液を
pH 2まで添加した。沈殿した生成物をろ別し、
トルエン(10ml)で洗浄し、70℃において乾
燥し、水(5ml)中に溶解し、そして18N水酸
化ナトリウムでpH 1.2まで塩基性化した。沈殿

したテトラアミソールをろ別し、水(10ml)で洗浄しそして40℃で乾燥し、そして次にこれは融点92-93℃を有した。

出发物質を次のように造つた：-

N-(2-ベンゾイルアミノ-2-フェニルエチル)エタノールアミン-0-サルフェート(3.50g)を、水(200ml)中の水酸化ナトリウムの溶液とトルエン(200ml)との混合物に添加し、そしてこの混合物を2時間還流下で搅拌した。室温に冷却した後、この混合物を分離させ、水性相をトルエン(200ml)で抽出し、そして混合有機相と有機抽出物とを乾燥し(MgSO₄)そして12mlにおいて蒸発乾固した。かくして、粗製N-(2-ベンゾイルアミノ-2-フェニルエチル)アジリジンを得た。

例

そしてこれに、イソプロパノール中の塩化水素の3N溶液をpH 2まで添加した。沈殿物をろ別し、トルエン(2×15ml)で洗浄し、そして70℃において乾燥して2-イミノ-3-(2-ベンゾイルアミノ-2-フェニルエチル)テアゾリジンハイドロクロライド(融点257-260℃)を提供した。

実施例 29

3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-2-イミノテアゾリジンハイドロクロライド(4g)を98℃において水(10ml)中に溶解しそしてpHを10N水酸化ナトリウムで7に調整した。1分後、この溶液を碘酸乾燥して、2-アミノ-3-(2-メルカブトエチル)-5-フェニルイミダゾールハイドロクロライドからなる白色固体

特開昭48-23793 (17)

このアジリジン誘導体(11.4g)をトルエン(200ml)中に溶解し、そして水(185ml)中のカリウムテオシアネート(4.75g)と過塩素酸(1.5ml)との溶液を添加した。この混合物を搅拌しそして4時間還流加熱し、ついで室温に冷却した。この混合物をろ過し、そして固体残渣を水(10ml)とトルエン(10ml)とで連続的に洗浄し、ついで60℃において乾燥した。固体を、2N水酸化ナトリウム(120ml)とトルエン(120ml)との混合物中に懸濁させ、そして得られた混合物を30分間煮沸下で搅拌し、室温に冷却しそして分離させた。水性相を別のトルエン(100ml)で抽出しそして混合有機相と抽出物とを乾燥し(MgSO₄)そして15mlにおいて蒸発乾固した。残渣をトルエン(25ml)中に溶解

60

を造つた。精製液体パラフィン('Nafol'; 商標'Nafol'は商標である)中のこの生成物の赤外線スペクトルは次の通りであつた：-

位置(cm ⁻¹)	強 度	指 示
3530, 3260	中間の強さ	-NH ₂ ストレチ
3080	強 い	N-Hストレチ
2540	弱 い	S-Hストレチ
1675	強 い	C=N-ストレチ(二重換ガニジニウム ⁺⁺)
1608	中間の強さ	平面屈曲 ⁺⁺ におけるNH ₂
1575	強 い	O=N(二重換ガニジニウム ⁺⁺)
1498	中 間	フェニル核
770, 705	中 間 中間の強さ	平面屈曲以外のモノ倍数フェニル

*これらの3つの帯はC=NとC=Nの振動を包含する複合振動である。

実施例 3 0

N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-クロロエチルアミンハイドロクロライド(4.7g)を、0℃において攪拌しながら、アセトニトリル(5.0ml)と98%W/W硫酸(17.5ml)との混合物に滴加し、そして攪拌を4時間続いた。この反応混合物を氷冷却水(50ml)で稀和しそして18N水酸化ナトリウムでpH 9まで塩基性化し、懸濁を20℃以下に維持した。この溶液をクロロフォルム(50ml)で抽出し、そしてこの抽出物を乾燥し(MgSO₄)、そして15mlにおいて蒸発乾固した。この溶液を20mlに希釈し、ろ過して不溶性物質を除去し、

初

溶液を15mlで蒸発乾固した。得られたゴムをイソプロパノール(30ml)中に溶解し、トルエン(20ml)を滴加し、そしてこの溶液を15mlにおいて濾出させた。溶液を還流イソプロパノール(15ml)中に溶解し、そしてこの溶液を冷却させた。得られた混合物をろ過し、そして固体残渣2-ベンジルイミノ-3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)テアゾリジンジハイドロクロライドをイソプロパノール(5ml)とエーテル(10ml)とで連続的に洗浄し、そして粗粗で乾燥し、ついでこれは融点190-194℃(分解)を有した。

出来物質として用いたテアゾリジン誘導体を、実施例5においてメチル化合物について述べた方法と同一方法により、ベンジルイソシアネートを

特開昭48-23793 (18)
エチルアミンを提供した。内部標準としてテトラメチルシランを用いる、デューテリオクロロフォルム中のこの生成物の原子核磁気共鳴スペクトルは次の値を示した: 2.75 p.p.m. (単線、5プロトン); 4.95 p.p.m. (多重線、1プロトン); 5.6 p.p.m. (単線、2プロトン); 6.5 p.p.m. (多重線、2プロトン); 7.1 p.p.m. (多重線、4プロトン); 8.05 p.p.m. (単線、3プロトン)。

実施例 3 1

2-ベンジルイミノ-3-(2-アセチルアミノ-2-フェニルエチル)テアゾリジン(5.7g)を5N塩酸(25ml)中に溶解し、そしてこの溶液を16時間還流加熱した。この溶液を20℃に冷却し、ろ過して不溶性物質を除去し、

細

用いて造つた。この生成物は結晶性でなくそして別の精製なしで用いた。

実施例 3 2

2-ベンジルイミノ-3-(2-アミノ-2-フェニルエチル)テアゾリジンジハイドロクロライド(1.0g)を水(10ml)中に溶解し、そしてこの溶液を24時間還流加熱した。この溶液を5℃に冷却し、18N水酸化ナトリウムでpH12まで塩基性化し、そして沈殿したテトラアミソールをろ別し、水(20ml)で洗浄し、そして粗粗で乾燥した。シクロヘキサンからの再結晶化後、この生成物は融点92-93℃を有した。

実施例 3 3

2-イミノ-3-(2-アセトアミド-2-(3-アセトアミドフェニル)エチル)テアゾリ

ジン(前記のように造つた)を5N塩酸(20ml)中に溶解し、そしてこの溶液を10時間煮沸加熱しついで15mlにおいて蒸発乾固した。残渣を温エタノール(10ml)中に溶解しそしてこの溶液を温湯に冷却させた。得られた混合物をろ過し、そして結晶残渣をエタノール(2ml)で洗浄そして温湯において乾燥して2-イミノ-3-(2-アミノ-2-(3-アミノフェニル)エチル)チアソリジン-トリハイドロクロライト(融点211-215°C; 分解)を提供した。

出发物質として用いたアセトアミド誘導体を次のように造つた: -

2-イミノ-3-(2-ヒドロキシ-2-(3-アセトアミドフェニル)エチル)-チアソリジン(2.57g)をアセトニトリル(28ml)中に

7. 開

解し、そしてこの溶液を17時間煮沸加熱した。この溶液を温湯に冷却し、10N水酸化ナトリウムでpH 12まで塩基性化し、そして二塩化メチレン(2×10ml)で抽出した。混合抽出物を乾燥し(MgSO₄) そして15mlにおいて蒸発乾固した。残渣をメタノール(2ml)中に溶解しそしてこの溶液を、イソブロバノール中の塩化水素の3N溶液でpH 1まで酸性化した。得られた混合物を15mlで蒸発乾固し、残渣をアセトニトリル(3ml)による摩碎により固体にしそして生成物をろ別し、アセトニトリル(1ml)で洗浄し、そして温湯において乾燥した。生成物、6-(3-アミノフェニル)-2,3,5,6-テトラヒドロキメゾ(2,1-3)-チアゾールジハイドロクロラトイドは、質量219.0833(C₁₁H₁₅N₅S)の分

特開昭48-23793 (18) 溶解し、そして9.8モル/100ml(10.2%)を搅拌しながら滴下し、その間に温度を20°C以下に維持した。得られた溶液を4時間温湯で搅拌し、次に水上に注ぎそして18N水酸化ナトリウムでpH 1.2まで塩基性化し、水の添加により温度を10°C以下に維持した。この溶液を二塩化メチレン(2×25ml)で抽出し、そして混合抽出物を乾燥し(MgSO₄) そして15mlにおいて蒸発乾固して粗製2-イミノ-3-(2-アセトアミド-2-(3-アセトアミドフェニル)エチル)チアソリジンを提供した。

実施例 34

2-イミノ-3-(2-アミノ-2-(3-アミノフェニル)エチル)チアソリジン-トリハイドロクロライト(0.13g)を水(5ml)中に溶

8. 結

子式に対応する)の分子イオンおよび大体の質量218(C₁₁H₁₂N₅S)に対応する)、191(C₉H₁₁N₅S またはC₁₀H₁₁N₅S)、163(C₈H₇N₅S)、127(C₈H₇N₅S)、102(C₈H₆N₅S)および45(CH₃)の断片イオンを示す質量スペクトルを特徴としていた。

特許出願人 イムペリアル・ケミカル・

インダストリイ・リミテッド

代理人 弁理士 勝 滉 三

代理人 弁理士 佐 水 光 駿

代理人 弁理士 吉 田 譲 次

6.添付類の目録

(1) 任状及訳文 各1通
 (2) 優先権証明書及訳文 各1通(追つて補充)
 (3) 明細書 1通

手続補正

昭和47年10月26日

特許庁長官 三宅伸夫

1.事件の表示

昭和47年特許願第74247号

2.発明の名称

テトラアミソールおよびその酸付加塩の
製造方法

3.補正をする者



事件との関係 出願人

住所

名称(961) イムペリアル・ケミカル・インダストリーズ・
リミテッド

4.代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビル 206号室

氏名 (2770) 弁理士 渡辺 勝三

5.補正の対象

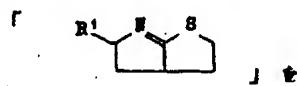
明細書の〔発明の詳細な説明〕の欄

6.補正の内容

別紙の通り

6.補正の内容

(1) 明細書第8頁上部の構造式



」を



」に補正する。

(2) 明細書第9頁第4行の「これは、」を

「これは5個より多くない炭素原子のもの、」に補正
する。

(3) 明細書中の記載を下記の通りに補正する。

頁	行	補正前	補正後
9	7	アルアルキル	アラルキル
13	下7	式譜	式譜
14	6	ジンハイドロ	ジンジハイドロ

頁	行	補正前	補正後
21	下4	フエニルエーテル	フエニルエチル
31	7	2時間	22時間
31	8	周期溶液	周期的添加
35	7	コエニル	フエニル
37	5	イソシアネート	イソチオシアネート
37	7	250	25
39	下3	イソシア	イソチオシア
41	9	ジンハイドロ	ジンジハイドロ
42	5	4時間	40時間
42	末	28	58
46	下4	イソシア	イソチオシア
57	下4	5.4	5.43
58	3~4	エタノール	エタノール(100mL)
59	10	アセテン	アセトン

(2)

(3)

特開昭48-23793 (21)
優先権証明書提出書

昭和47年 8月9日

頁	行	訂正前	訂正後	特許庁長官 三宅 幸夫 殿
60	5	加熱	還流	
61	下3	フェニル	フェニルエチル	
63	7~8	ナトリウム	ナトリウム (11.26)	出願人 名称 (961) (ムベラアル・ケミカル・インダストリイズ・リミテッド)
65	下6	ジンハイドロ	ジンジハイドロ	代理人
66	下5	O=N	O=Nストレチチ	住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル 206号室
69	末	イソシア	イソチオシア	氏名 (2770) 弁理士 湯浅恭三
71	1	前記	下記	
74	2	O ₁₁ H ₁₂ N ₃ S	O ₁₁ H ₁₂ N ₃ S	

以上

種別	特許	実用新案
出願番号	昭和47年特願第 74247 号	
外国名	英國	JP206/71
および 出願番号		55-247
(発明) の名称 考案	テトラアミンールおよびその酸付 加塩の製造方法	

(4)